

## WO9521634

Publication Title:

Composition for biomaterial; preparation process

Abstract:

PCT No. PCT/FR95/00150 Sec. 371 Date Oct. 10, 1995 Sec. 102(e) Date Oct. 10, 1995 PCT Filed Feb. 8, 1995 PCT Pub. No. WO95/21634 PCT Pub. Date Aug. 17, 1995 Composition for biomaterial for resorption/substitution of support tissues, dental tissues, bone tissues and osteoarticular tissues, which is made up of 40 to 75% by weight of a mineral phase comprising either a mixture of beta tricalcium phosphate (A) and hydroxyapatite (B), in a ratio A:B of between 20:80 and 70:30, or calcium titanium phosphate (Ca(Ti)<sub>4</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>) (C), and 60 to 25% by weight of a liquid phase comprising an aqueous solution of a polymer derived from cellulose. The mineral phase is a powder with a particle size 80 to 200  $\mu$ m in diameter. Preferably, the liquid phase is hydroxypropyl cellulose, and the concentration of the polymer in the liquid phase is from 0.5 to 4% by weight. The

C

286

omposition is prepared by mixing the mineral phase and the polymer of the liquid phase in an aqueous solution of defined viscosity, and sterilizing the liquid composition thus obtained.

-----

Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>A61L 27/00</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 95/21634</b>
		(43) Date de publication internationale: 17 août 1995 (17.08.95)

<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00150</p> <p>(22) Date de dépôt international: 8 février 1995 (08.02.95)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 94/01414 8 février 1994 (08.02.94) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75016 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DACULSI, Guy [FR/FR]; La Favrie-du-Buron, F-44360 Vign3ux-de-Bretagne (FR). WEISS, Pierre [FR/FR]; 23, avenue de l'Engoulevent, F-44300 Nantes (FR). DELECRIN, Joël [FR/FR]; 17, rue Kervégan, F-44000 Nantes (FR). GRIMANDI, Gaël [FR/FR]; 17 ter, rue Coquebert-de-Neuville, F-44000 Nantes (FR). PASSUTI, Norbert [FR/FR]; 22 bis, rue Jean-Mermoz, F-44230 Saint-Sebastien-sur-Loire (FR). GUERIN, François [FR/FR]; 8, allée Blaise-Pascal, F-78460 Chevreuse (FR).</p> <p>(74) Mandataires: LE GUEN, Gérard etc.; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>
--	---

(54) Title: BIOMATERIAL COMPOSITION AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) Titre: COMPOSITION POUR BIO-MATERIAU; PROCEDE DE PREPARATION

## (57) Abstract

A composition for a biomaterial for the resorption/substitution of supporting tissue, tooth substance, bony tissue and osteoarticular tissue. The composition comprises 40-75 wt % of an inorganic phase including either a mixture of tricalcium phosphate  $\beta$  (A) and hydroxyapatite (B), with an A/B ratio of 20/80-70/30, or calcium-titanium-phosphate  $(Ca(Ti)_4(PO_4)_6)$  (C); and 60-25 wt % of a liquid phase including an aqueous solution of a cellulose-derived polymer. The composition is ready-to-use, sterile and injectable.

## (57) Abrégé

L'invention a pour objet une composition pour bio-matériau de résorption/substitution de tissus de soutien, dentaires, osseux et ostéo-articulaires composée de: 40 à 75 % en poids d'une phase minérale comprenant soit un mélange de phosphate tricalcique  $\beta$  (A) et d'hydroxyapatite (B), dans un rapport A/B compris entre 20/80 et 70/30, soit du calcium-titane-phosphate  $(Ca(Ti)_4(PO_4)_6)$  (C), et de 60 à 25 % en poids d'une phase liquide comprenant une solution aqueuse d'un polymère dérivé de la cellulose. Cette composition est "prête à l'emploi", stérile et injectable.

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

Composition pour bio-matériau; procédé de préparation.

L'invention concerne une composition injectable d'un bio-matériau de comblement de tissus de soutien, dentaires, osseux et ostéo-articulaires destiné à générer une fonction de résorption/substitution.

5 De l'état de la technique sont connus des substituts osseux à base de particules de phosphate de calcium et d'une colle biologique.

Ainsi, G. DACULSI et al. ont décrit dans Ann. Oto. Rhino. Laryngol. 101:1992, l'efficacité d'une  
10 composition microporeuse biphasique de phosphate de calcium pour l'oblitération de la cavité mastoïdienne.

Les mêmes auteurs ont également rapporté l'efficacité d'une composition macroporeuse de phosphate de calcium biphasique pour la réparation chirurgicale  
15 d'os longs (Journal of Biomedical Materials Research, Vol. 24, 379-396) et dans les arthrodèses vertébrales (Clinical Orthopadics and Related Research, 248, 1989, 169-175).

D'autre part, JP 3 011 006 décrit un ciment  
20 pour tissus durs comprenant une phase minérale constituée d'au moins 60% de phosphate tri-calcique alpha et de l'hydroxyapatite et/ou un mono-phosphate de calcium ; et une phase liquide comprenant de la carboxyméthylcellulose.

25 Une telle composition présente cependant l'inconvénient, en raison de la solubilité trop grande du phosphate tri-calcique  $\alpha$ , de ne pas être suffisamment stable pour permettre un processus de résorption/substitution du tissu dur. En outre, une telle composition est  
30 susceptible de générer des processus inflammatoires néfastes. En outre, ce mélange constitue un ionomère de calcium impropre à l'injection après quelques minutes par

durcissement du mélange dès sa constitution. Cette association présente une double instabilité, une contraction volumétrique avec relargage d'eau après plusieurs jours, et surtout une chute de la viscosité après  
5 stérilisation à l'autoclave du mélange. Elle ne permet pas la réalisation d'un matériau "prêt à l'emploi", stérile, injectable.

La présente invention s'est fixé pour but de fournir une composition de bio-matériau chargée en phase  
10 minérale, réhabitable, et injectable par voie percutanée.

En particulier, ce bio-matériau doit présenter les propriétés suivantes :

- Il doit être stérilisable.
- Il ne doit pas être toxique in vivo.
- 15 - Il doit posséder une forte charge minérale induisant un front de minéralisation.

- L'agent de dispersion ne doit avoir qu'un rôle de vecteur et doit disparaître dans le temps sans réaction inflammatoire nocive.

- 20 - Sa rhéologie doit être telle qu'elle permette l'injection.

- Il doit être facile d'emploi.

Ce but a été atteint par la présente invention, dont l'objet est une composition pour bio-matériau  
25 de résorption/substitution de tissus de soutien, dentaires, osseux et ostéo-articulaires composée de :

- 40 à 75% en poids d'une phase minérale comprenant soit un mélange de phosphate tricalcique  $\beta$  (A) et d'hydroxyapatite (B), dans un rapport A/B compris  
30 entre 20/80 et 70/30, soit du calcium-titane-phosphate  $(Ca(Ti)_4(PO_4)_6)$  (C), et

- 60 à 25% en poids d'une phase liquide comprenant une solution aqueuse d'un polymère dérivé de la cellulose.

35 Le calcium-titane-phosphate (CTP) de formule

$\text{Ca}(\text{Ti})_4(\text{PO}_4)_6$  est de préférence du type Calci-Métallo phosphate Nasicon-like.

Avantageusement, la phase minérale comprend 40% de composé (A) et 60% d'hydroxyapatite (B).

5 Elle consiste en un fritté haute température, broyé et calibré en poudre ou en granulés dont les particules ont un diamètre de 80  $\mu\text{m}$  à 200  $\mu\text{m}$  lors de l'élaboration de la composition. Le choix du diamètre  
10 particulaire est guidé par la cinétique de résorption d'une part et la rhéologie à l'injection d'autre part. Des particules de diamètre inférieur à 80  $\mu\text{m}$  ont une cinétique de résorption trop rapide et celles de diamètre supérieur à 200  $\mu\text{m}$  présentent des problèmes de rhéologie à l'injection.

15 Le polymère viscoélastique de la phase liquide est un polymère non ionique, notamment de l'hydroxypropylméthylcellulose. Une hydroxypropylméthylcellulose préférée présente une substitution molaire par  
20 des groupements méthyles de 19 à 24% et par des groupements hydroxypropyles de 4 à 12%. Elle présente un fort degré de polymérisation. De préférence, le poids moléculaire moyen en poids est supérieur à 100 000 et avantageusement compris entre 500 000 et 1 000 000.

25 La phase aqueuse est déterminante eu égard aux propriétés rhéologiques et donc à la visco-élasticité de la composition finale destinée à être injectée.

A cet effet, la concentration en polymère est avantageusement comprise entre 0,5 et 4%, de préférence 0,5 et 2% en poids par rapport au poids de la phase  
30 aqueuse.

La composition selon l'invention est obtenue par mélange des constituants de la phase minérale et de la phase aqueuse.

35 Les granulés ou la poudre de phosphate tricalcique  $\beta$  ou de CTP et d'hydroxyapatite constituant

la phase minérale sont obtenus comme décrit par DACULSI et al. (Rev. Chir. Orthop., 1989, 75(2) : 65-71).

5 Une stérilisation par oxyde d'éthylène n'est pas possible pour un matériau "prêt à l'emploi". Il faut en effet stériliser sous leur forme sèche les composants du mélange ce qui impose une manipulation pour le chirurgien avant l'injection. Cette manipulation est difficile et non reproductible.

10 Selon l'invention, la stérilisation de la composition est réalisée par dissolution du constituant polymère de la phase aqueuse dans de l'eau à une viscosité déterminée en fonction de la viscosité finale souhaitée. La solution obtenue est ensuite mélangée avec  
15 la phase minérale et la composition résultante introduite dans des flacons de conditionnements scellés et stérilisés à l'autoclave à 121°C pendant 20 minutes.

La viscosité initiale de la composition (concentration en polymère) doit être adaptée pour  
20 obtenir la viscosité désirée après stérilisation, c'est-à-dire la concentration en polymère telle que définie ci-dessus.

La composition selon l'invention peut être utilisée comme matériau de comblement osseux de tissus  
25 durs de l'organisme, destiné à générer une fonction de résorption/substitution. Elle peut notamment être utilisée comme matériau de comblement associé à des implants ou des prothèses articulaires ou comme matériau de comblement lors de résections tumorales.

30 L'invention a donc également pour objet un procédé de traitement du corps humain ou animal, comprenant l'administration par injection percutanée d'une composition selon l'invention en un site normalement occupé par un tissu de soutien, dentaire, osseux ou  
35 ostéo-articulaire pour générer une fonction de résorp-



tion/substitution de ce tissu.

Un exemple d'application est le remplacement de disques intervertébraux.

La composition peut être injectée par voie  
5 percutanée.

L'injection peut être réalisée à l'aide d'un système comportant une seringue stérilisable et des embouts munis de pistons à usage unique, par exemple le système commercialisé par HAWE NEOS DENTAL, comprenant  
10 une seringue stérilisée à l'autoclave (Réf. N° 440, Seringue Hawe-Centrix C-R<sup>R</sup>, Mark III) et des embouts (Réf. N° 445).

On donnera ci-après les résultats obtenus  
15 chez l'animal avec un exemple de composition selon l'invention.

#### Exemple de composition

On a mélangé des granulés composés de 40% en  
20 poids de phosphate tricalcique  $\beta$  et 60% d'hydroxyapatite, dont 95% avaient un diamètre particulaire compris entre 80 et 200  $\mu$ m, mélangé à une solution aqueuse contenant 2% d'hydroxypropylméthylcellulose qui présente une  
25 substitution molaire par des groupements méthyles de 19 à 24% et hydroxypropyles de 4 à 12% ainsi qu'un fort degré de polymérisation, de façon à obtenir une composition comprenant 57,5% en poids de phosphate tricalcique  $\beta$  et d'hydroxyapatite.

La composition ainsi préparée a été stérilisée à l'autoclave.  
30

#### Etude in vivo chez le chien Beagle

##### A/ Protocole expérimental

Les deux voies d'abord successives décrites  
35 par R.K. GURR et P. Mc AFEE ("Roentgenographic and

Biomechanical analysis of lumbar fusions : A canine model" ; J.Orthop.Res., 1989, 7:838-848) ont été reprises sans toutefois entreprendre un geste à canal rachidien ouvert ; par contre, une déstabilisation a été réalisée  
5 sur deux étages en L3/L4 et L4/L5.

La résection a été limitée aux ligaments supra et interépineux entre L3 et L5. La facectomie a compris les processus articulaires (PA) caudaux de L3, les PA crâniiaux et caudaux de L4 et enfin, les PA  
10 crâniiaux de L5.

Au niveau de la colonne antérieure, une résection discale a été pratiquée en L3/L4 et en L4/L5 après section de LLA et fenestration discale.

Le chien a été installé en décubitus ventral, les 4 pattes étant attachées. Les processus épineux (PE) lombaires de L2, L3, L3, L4, L5 et L6 ont été repérés par rapport à la 13ème côte, et la peau et le fascia thoraco-lombar le long de la ligne médiane des épineuses incisés.  
15

La masse musculaire commune a été dégagée en sous-périosté à la rugine de chaque côté, et a permis ainsi la dissection des lames jusqu'aux processus articulaires.  
20

L'hémostase a été assurée par tamponnement et coagulation si besoin. Ensuite, un contrôle a été réalisé pour repérer de façon certaine les étages L3, L4 et L5, et la dissection de la base des processus transversaires (PT) y a été poursuivie.  
25

Ceci a permis le repérage du point de visée pédiculaire : il se situait en dehors du massif articulaire sur une ligne horizontale passant par la moitié inférieure de la base du PT, la visée se faisant à 45° de dehors en dedans et d'arrière en avant, dans un plan strictement frontal.  
30

La voie d'abord antérieure du rachis lombaire  
35

a été réalisée dans le même temps opératoire, du côté gauche, afin de minimiser les risques vasculaires avec la veine cave.

5 L'animal a été installé en décubitus latéral droit, avec un billot au niveau de la charnière thoracolumbaire afin de bien dégager l'angle sous-costal gauche.

Quelques dissections sur cadavres de chien Beagle ont permis de constater que l'abord direct sous la 13ème côte permettait d'aborder assez facilement les  
10 étages discaux L3/L4 et L4/L5.

L'incision cutanée a été tracée sur une ligne parallèle au bord inférieur de la 13ème côte, 3 à 4 cm environ en dessous de celle-ci.

Elle débutait à un bon travers de main de  
15 l'incision postérieure, afin d'éviter tout risque de nécrose cutanée, et s'étendait sur une dizaine de centimètres.

Les muscles obliques ont été dissociés dans le sens de leurs fibres ; le respect du muscle transverse  
20 a permis le décollement rétro-péritonéal sans risque de pneumo-péritoine, car chez le chien, le péritoine adhère fortement à la face profonde du muscle transverse et se déchire facilement.

Ce même muscle a été désinséré au niveau de  
25 ses attaches rachidiennes, et a découvert les muscles psoas et carré des lombes masquant la face antérieure du rachis.

L'accès au corps vertébraux est barré par les artères et veines lombaires gauches qui ont été liées et  
30 sectionnées, ainsi qu'un nerf splanchnique lombaire.

Le plan musculaire antérieur a été libéré au bistouri électrique en H, en réalisant deux lambeaux musculaires pédiculés, puis la face antérieure des disques a été dégagée à la spatule et à la pince gouge.  
35 L'aorte et le péritoine ont été réclinés et protégés par

une valve souple sous le corps vertébral.

Après un nouveau repérage par amplificateur de brillance, l'excision discale a été réalisée : dans un premier temps, une fenêtre discale a été taillée avec  
5 le bistouri poignard, et par cette ouverture, le nucleus a été progressivement évidé par des curettes de taille progressive.

L'ablation s'est poursuivie jusqu'aux plateaux vertébraux qui ont été avivés, pour être en zone  
10 de tissu spongieux.

Le remplissage du vide discal aux deux étages a été obtenu par le système d'injection décrit ci-dessus. Le lambeau musculaire a été repositionné à la face antérieure du rachis par quelques points, et la paroi a  
15 été refermée en trois plans, sans drainage.

Le matériau multiphasé a été injecté sous pression dans le vide discal en L3/L4 et L4/L5, après ostéosynthèse.

Les animaux ont été sacrifiés à 6 mois par  
20 injection léthale de Nesdonal<sup>®</sup>.

#### B/ Résultats

Sur un lot de 8 chiens, deux complications neurologiques immédiates à type de paraplégie par  
25 atteinte du motoneurone central se sont produites. Les animaux ont été sacrifiés à J6.

Les 6 autres chiens n'ont posé aucun problème : dès la 24ème heure, ils ont repris la marche, et dès la fin de la première semaine post-opératoire, la course  
30 et les jeux.

Ces 6 chiens ont été sacrifiés 6 mois après l'injection.

Sur des coupes histologiques réalisées à 2 mois et demi, on a observé un néo-tissu osseux pratiquement  
35 mature : en effet, les ponts osseux inter-particu-

lares recréent une trame osseuse à mailles serrées et l'os apparaît nettement de structure lamellaire.

Pratiquement, tout le bio-matériau initial a été remplacé par cette architecture, ce qui signifie une  
5 bonne diffusion cellulaire à l'intérieur du produit sans réaction inflammatoire.

Ces bons résultats ont été confirmés à 6 mois, où le néo-tissu osseux avait poursuivi sa maturation.  
10 tion.

Des études complémentaires de biocompatibilité (injections en site sous-cutané, musculaire et cartilagineux) ont en outre montré une bonne tolérance et une dégradation rapide du matériau injecté.

15

Etude in vivo chez la lapine White New Zealand

A/ Protocole expérimental

Les animaux ayant participé à l'étude étaient  
20 tous matures et de poids homogène (2,8 kg environ). Le site d'injection retenu était le site endo-médullaire fémoral.

Chaque animal a été opéré des deux fémurs, mais à des dates différentes (délai minimum d'une semaine  
25 entre chaque intervention), car le lapin supporte mal la déperdition sanguine d'une intervention bilatérale. Le fémur gauche a toujours été opéré le premier.

Le membre opéré a été tondu quelques minutes avant l'intervention, dans une pièce close éloignée de  
30 la salle d'intervention. Il n'a pas été utilisé d'anti-bioprophylaxie.

Le protocole anesthésique a été le suivant :

- 15 minutes avant l'intervention, injection  
intra-musculaire de 250 mg de chlorhydrate de kétamine  
35 (Kétalar<sup>®</sup>, Parke Davis, Courbevoie).

- 1 à 2 minutes avant l'intervention, anesthésie locale et intra-articulaire du genou, à l'aide d'un mélange de chlorhydrate de lidocaïne à 1% (Xylocaïne 1%<sup>R</sup>, Astra France, Nanterre) et de chlorhydrate de lidocaïne à 1% + épinéphrine à 1/100 000 (Xylocaïne adrénaline<sup>R</sup>, Astra France, Nanterre) dans des proportions respectives de 2/3 - 1/3 ;

- compensation per-opératoire des pertes sanguines par 15 ml de Ringer Lactate et Glucose 5%<sup>R</sup> (Labo. Aguettant, Lyon), injecté en 3 fois par une voie d'abord intra-veineuse auriculaire.

L'intervention a été effectuée dans des conditions d'aseptie stricte.

L'animal anesthésié est placé en décubitus dorsal, les 4 membres attachés. Un billot est glissé sous le genou du côté opéré pour maintenir une flexion d'environ 30° de ce genou. Le site opératoire est alors désinfecté par une solution de polyvidone iodée avant et après l'anesthésie locale et intra-articulaire.

Le site opératoire est ensuite isolé par un champ stérile percé.

Les étapes sont les suivantes :

- incision cutanée para-patellaire interne d'environ 3 cm de long ;

- coagulation à la pince d'un pédicule vasculaire constant situé à la partie supérieure de l'incision ;

- incision de l'aileron patellaire interne et de la capsule articulaire ;

- luxation latérale de la patella ;

- forage, à l'aide d'une mèche de 2 mm de diamètre, d'un canal dans la gorge trochléenne, en se laissant "guider" par l'anatomie endo-médullaire du fémur ;

- alésage prudent de la cavité endo-médul-

laire à l'aide d'une mèche de 4 mm de diamètre, en se guidant sur le forage précédent ;

5                   - lavage abondant, au sérum physiologique, de la cavité médullaire fémorale, afin d'évacuer en totalité la graisse endo-médullaire et les débris osseux de l'alésage ;

                  - injection lente du matériau (décrit ci-dessus), de façon rétrograde, dans la cavité médullaire fémorale alésée ;

10                  - introduction manuelle de l'implant (broche en alliage de titane ( $Ti_6Al_4V$ ) à surface lisse de 2,5 cm de diamètre) dans sa totalité afin qu'il ne fasse pas saillie dans l'articulation ;

15                  - nettoyage au sérum physiologique et à la spatule, du surplus de matériau évacué lors de la mise en place de l'implant ;

                  - reposition rotulienne ;

20                  - fermeture, en un seul plan, de la capsule et de l'aileron patellaire par un surjet étanche de Vicryl<sup>®</sup> Déc. 2 ;

                  - fermeture cutanée par un surjet étanche de Vicryl<sup>®</sup> Déc. 2 ;

                  - pulvérisation cutanée, sur la voie d'abord, d'un film contenant de l'auréomycine.

25                  Durée de l'intervention : environ 25 minutes.

                  Aucune antibiothérapie n'a été utilisée en per-opératoire ni en post-opératoire.

30                  Tous les animaux ont été sacrifiés par une injection léthale intraveineuse de 0,25 gramme de thiopental sodique (Nesdonal<sup>®</sup>, Spécia Rhône-Poulenc Paris).

#### B/ Résultats

##### 1. Analyse histologique (12 lapins)

35                  Des coupes histologiques réalisées à 1, 3, 6 et 9 semaines ont montré une progression centripète de

l'apposition osseuse avec colonisation progressive des particules de la phase minérale, puis apparition d'os lamellaire en même temps que disparaissaient les particules constituant la phase minérale, particulièrement rapide en site épiphysaire.

A 12 semaines, les particules du site épiphysaire et des sites métaphysaire et diaphysaire étaient fragmentés dans une proportion importante et colonisés par une structure osseuse lamellaire à maille serrée, organisée en grande partie selon le mode haversien.

L'apposition osseuse au contact de l'implant était de  $43,7 \pm 5,2$ . La surface occupée par les particules de la phase minérale était de  $28,6 \pm 13,2\%$ . On n'observe pas de tissu fibreux.

Une étude comparative avec le polyméthacrylate de méthyle au lieu de la composition selon l'invention a montré l'apparition d'un réseau fibrillaire progressivement colonisé par une substance ostéoïde non minéralisée.

## 2. Tests mécaniques d'extraction

L'objectif de ces tests a été d'évaluer la force nécessaire à l'arrachement des implants hors du fût fémoral, à différents délais.

Les fémurs congelés ont été coupés sur machine Isomet Plus Precision Saw<sup>®</sup>, transversalement, juste au-dessus de l'extrémité supérieure de la broche.

Le système d'ancrage est composé :

- d'une cupule en aluminium, dans laquelle l'épiphyse distale du fémur est scellée à l'aide d'une dose de ciment acrylique. Grâce à un dispositif d'auto-centrage s'adaptant sur la cupule et sur la partie externe de l'implant, le fémur est scellé de façon à ce que l'implant soit parallèle à l'axe de traction ;

- d'un cardan, vissé au centre de la partie inférieure de la cupule, et assurant une orientation



possible dans les trois plans de l'espace.

L'ensemble cupule-cardan a été solidarisé au plateau d'une machine MTS 810<sup>R</sup> (Material Testing System, USA).

5 Le système de traction est composé :

- d'un mandrin à crémaillère Black et Decker<sup>R</sup> qui enserme l'extrémité proximale de la broche ;

10 - d'un câble, reliant le mandrin à la jauge de contrainte, cette dernière étant fixée sur la partie mobile de la machine MTS 810<sup>R</sup>.

Réalisation pratique :

15 La vitesse de déplacement de la cellule de traction a été fixée à 0,5 mm par minute.

L'enregistrement des tests a été fait sur une table traçante. Pour chaque échantillon, une courbe typique force (Newton) - déplacement (mm) a été obtenue.

20 La résistance maximale à l'extraction ( $R_e$  en MPa) a été déterminée par la formule :  $R_e = F/\pi DL$ ,

-  $F$  étant la force maximale appliquée à l'implant pendant le test d'extraction (en Newtons),

-  $D$  étant le diamètre de l'implant (2,5 mm),

25 -  $L$  étant la longueur de l'implant en contact avec l'os (30 mm).

L'analyse statistique des résultats a été pratiquée selon le test ANOVA d'analyse de variance avec un risque  $\alpha = 0,05$ .

30 Les tests ont été réalisés sur 36 fémurs. A 12 semaines, la résistance à l'extraction est en moyenne de 58,83 ( $\pm 17,83$ ) MPa pour la composition selon l'invention.

Par comparaison, pour le ciment à base de méthacrylate de méthyle, la résistance moyenne était de 35 140,33 ( $\pm 8,96$ ) MPa.

REVENDECATIONS

1. Composition pour bio-matériau de résorption/substitution de tissus de soutien, dentaires, osseux et ostéo-articulaires composée de :
- 5                   - 40 à 75% en poids d'une phase minérale comprenant soit un mélange de phosphate tricalcique  $\beta$  (A) et d'hydroxyapatite (B), dans un rapport A/B compris entre 20/80 et 70/30, soit du calcium-titane-phosphate
- 10               (Ca(Ti)<sub>4</sub> (PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>) (C), et
- 60 à 25% en poids d'une phase liquide comprenant une solution aqueuse d'un polymère dérivé de la cellulose.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la phase minérale comprend 40% du composé (A) et 60% d'hydroxyapatite (B).
- 15               3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la phase minérale est constituée d'une poudre de granulométrie comprise entre 80 à 200  $\mu$ m
- 20               de diamètre.
4. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la phase liquide comprend de l'hydroxypropylméthylcellulose.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la concentration du polymère dans la phase liquide est de 0,5 à 4% en poids, de préférence 0,5 à 2% en poids.
- 25               6. Procédé de préparation d'une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que :
- 30               - l'on mélange la phase minérale et le polymère de la phase liquide dans une solution aqueuse de viscosité déterminée, et l'on stérilise la composition liquide ainsi obtenue.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. Application No  
PCT/FR 95/00150

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61L27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,86 01113 (BRINKS,G. ET AL.) 27 February 1986 see page 2, line 26 - line 29 see page 3, line 8 - line 31 ----	1,3,6
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 15, no. 128 (C-0818) 28 March 1991 & JP,A,03 011 006 (SANKIN KOGYO KK) 18 January 1991 cited in the application see abstract ----	1
Y	EP,A,0 511 868 (ONODA CEMENT COMPANY, LTD.) 4 November 1992 see page 5, line 28 - line 38; claims; examples ----- -/--	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 March 1995

Date of mailing of the international search report

05.04.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

ESPINOSA, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 95/00150

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GB,A,2 248 232 (MITSUBISHI MATERIALS CORPORATION.) 1 April 1992 see page 5; claims ---	1-6
A	EP,A,0 115 549 (ETHICON INC., U.S.) 15 August 1984 see claims -----	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/00150

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-8601113	27-02-86	NL-A- 8402534 EP-A- 0191086	17-03-86 20-08-86
EP-A-0511868	04-11-92	JP-A- 4329961 JP-A- 5023389 US-A- 5304577	18-11-92 02-02-93 19-04-94
GB-A-2248232	01-04-92	JP-A- 4135562 DE-A- 4132331 FR-A- 2667309 US-A- 5152836	11-05-92 09-04-92 03-04-92 06-10-92
EP-A-0115549	15-08-84	AU-B- 561584 AU-A- 2402584 CA-A- 1211713 JP-C- 1694144 JP-B- 3059702 JP-A- 59148724	14-05-87 09-08-84 23-09-86 17-09-92 11-09-91 25-08-84

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No  
PCT/FR 95/00150

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 6 A61L27/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 A61L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO,A,86 01113 (BRINKS,G. ET AL.) 27 Février 1986 voir page 2, ligne 26 - ligne 29 voir page 3, ligne 8 - ligne 31 ---	1,3,6
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 15, no. 128 (C-0818) 28 Mars 1991 & JP,A,03 011 006 (SANKIN KOGYO KK) 18 Janvier 1991 cité dans la demande voir abrégé ---	1
Y	EP,A,0 511 868 (ONODA CEMENT COMPANY, LTD.) 4 Novembre 1992 voir page 5, ligne 28 - ligne 38; revendications; exemples --- -/--	1-6

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 Mars 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05.04.95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

ESPINOSA, M

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No  
PCT/FR 95/00150

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	GB,A,2 248 232 (MITSUBISHI MATERIALS CORPORATION.) 1 Avril 1992 voir page 5; revendications ---	1-6
A	EP,A,0 115 549 (ETHICON INC., U.S.) 15 Août 1984 voir revendications -----	1

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 95/00150

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO-A-8601113	27-02-86	NL-A-	8402534	17-03-86
		EP-A-	0191086	20-08-86
EP-A-0511868	04-11-92	JP-A-	4329961	18-11-92
		JP-A-	5023389	02-02-93
		US-A-	5304577	19-04-94
GB-A-2248232	01-04-92	JP-A-	4135562	11-05-92
		DE-A-	4132331	09-04-92
		FR-A-	2667309	03-04-92
		US-A-	5152836	06-10-92
EP-A-0115549	15-08-84	AU-B-	561584	14-05-87
		AU-A-	2402584	09-08-84
		CA-A-	1211713	23-09-86
		JP-C-	1694144	17-09-92
		JP-B-	3059702	11-09-91
		JP-A-	59148724	25-08-84